Bönisch
Pharmakotherapie von Schmerzen

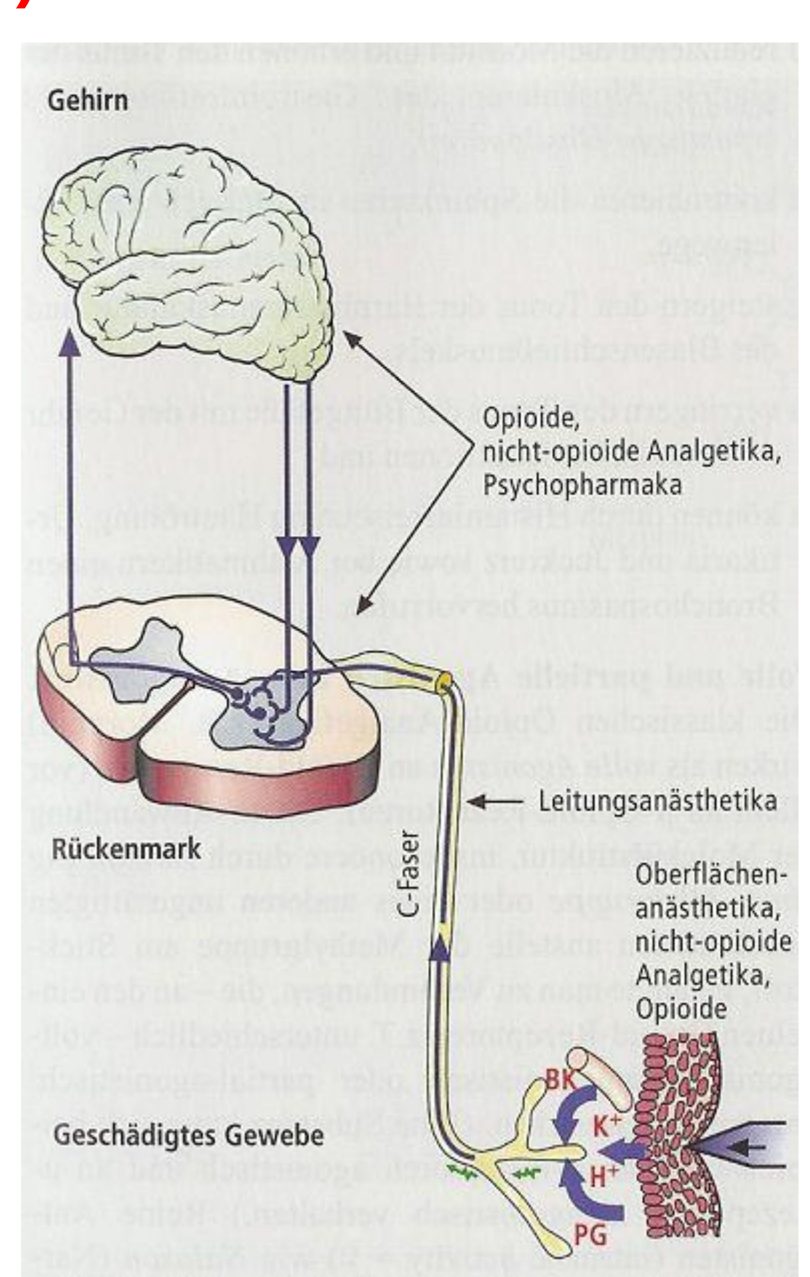
A) Lokalanästhetika
B) Nichtopioid-Analgetika
C) Opioid-Analgetika

D) Sonstige Arzneimittel gegen bestimmte Schmerzarten
-Ko-Analgetika + Mittel gegen neuropathische Schmerzen
-Spasmolytika
-Migränemittel
-Mittel gegen Gicht

Pharmakotherapie nozizeptiver Schmerzen:
A) Lokalanästhetika

Beeinflussung der Schmerzempfindung:

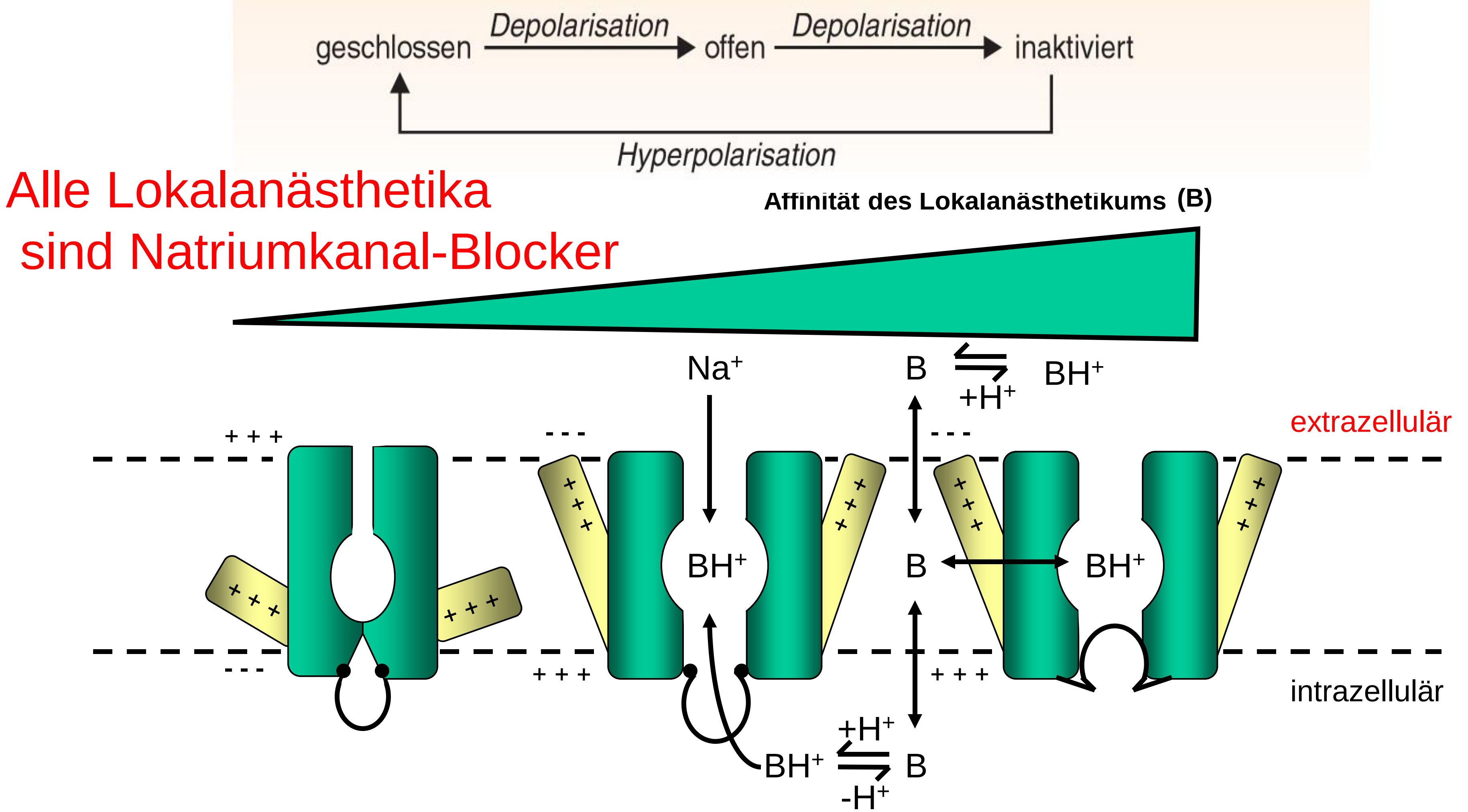
- Schmerzverarbeitung beeinflussen (Co-Analgetika: Antidepressiva)
- Schmerzwahrnehmung↓ (Opioide, Narkotika)
- Umschaltung von Schmerzimpulsen im Rückenmark unterdrücken (Opioide)
- Schmerzleitung unterbrechen (Lokalanästh.)
- Nozizeptoren-Empfindlichkeit↓ (Nichtopioid-Analgetika) (Lokalanästh.)



Nervenfasern, Eigenschaften

Faser-typ	Funktion z.B.	Durch-messer (µm)	Leitungs-geschwindigkeit (m/s)
Aα	Motoneurone	15	100
Aβ	Berührung + Druck	8	50
Aγ	motorisch zu den Muskelspindeln	5	20
Aδ	Temperatur Schmerz	<3	15
B	sympathisch präganglionär	3	7
C	(ohne Myelinscheide) Schmerz, sympathisch postganglionär	1	1

Rot = besonders empfindlich gegen Lokalanästhetika



B (ungeladene Base) = Transportform; BH^+ (protonierte = geladene Base) = Wirkform

Lokalanästhetika blockieren in protonierter (geladener) Form Na^+-Kanäle

Zugang:
- über die Lipidschicht (ungeladen) oder
- von innen (nach der Diffusion in das Nerveninnere)

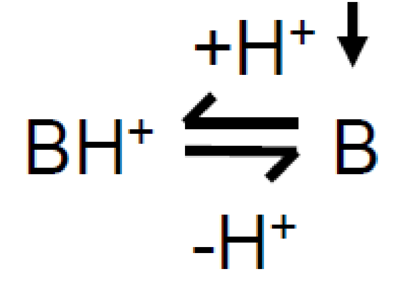
Wirkung und Wirkungseintritt = abhängig von extrazell. Gewebe-pH

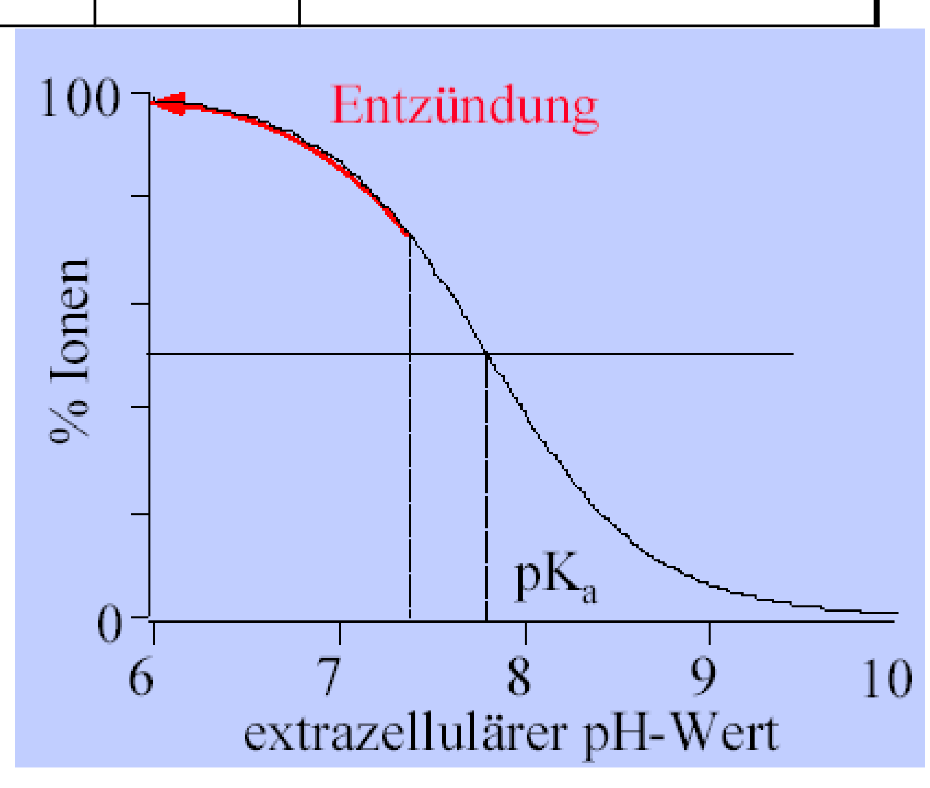
Lokalanästhetika sind schwache Basen; sie kommen stets geladen und ungeladen vor; der pK_a-Wert und der pH bestimmen den Grad der Ladung

Im sauren Milieu (pH kleiner als Pk_a) sind sie zu mehr als 50% positiv geladen

wenn pH = pK_a sind sie zu 50% geladen und zu 50% ungeladen

Lokalanästhetikum (= Base [B])	pK_a	bei pH 7,4: % ungeladen
Lidocain	7,7	33





Wirksamkeit der LA bei entzündetem Gewebe?

Nur die ungeladene Form (Transportform) der Lokalanästhetika ist hoch lipophil und damit sehr gut ZNS-gängig!

(lipophiler als Morphin!)

Lipophilie der LA:
Articain<Prilocain<Lidocain<Mepivacain<Ropivacain<Bupivacain

Mit steigender Lipophilie:
- stärkere Bindung an Proteine
- langsamerer Wirkeintritt (bei submuköser Gabe)
- längere Wirkung, zunehmende Toxizität

Einteilung der Lokalanästhetika nach der Wirkdauer

30 – 60 min	Procain*	
60 – 120 min	Articain, Lidocain	Prilocain, Mepivacain
bis 400 min	Ropivacain, Bupivacain	Etidocain

* Estertyp eines Lokalanästhetikums (= obsolet); wird nur noch zur Neuraltherapie (nach Huneke) verwendet

Alle wichtigen, klinisch angewandten Lokalanästhetika sind vom Amidtyp (z.B. Lidocain, Bupivacain):

Abbau in Leber, längere HWZ

4. Nebenwirkungen/toxische Wirkungen der LA

Intoxikation = Dosis-abhängig:

ZNS: erregende Wirkungen durch Hemmung [von Na^+-Kanälen] inhibitorischer Neurone, danach auch exzitator. Neurone:
- Prodromalstadium: Metallgeschmack, Angst
- prokonvulsives Stad.: Tinnitus, Tremor, Schwindel, Übelk.
- konvulsives Stad.: tonisch-klonische Krämpfe Diazepam
- ZNS-Depression: Bewusstlosigkeit, Atemlähmung, Koma

Herz: inhibierende Wirkungen [Lidocain = Antiarrhythmikum]
Erregungsausbreitung↓: Bradykardie→ AV-Block→ Herzstillstand (+anoxische Krämpfe)

MetHb-Bildung (bei Benzocain und Prilocain)

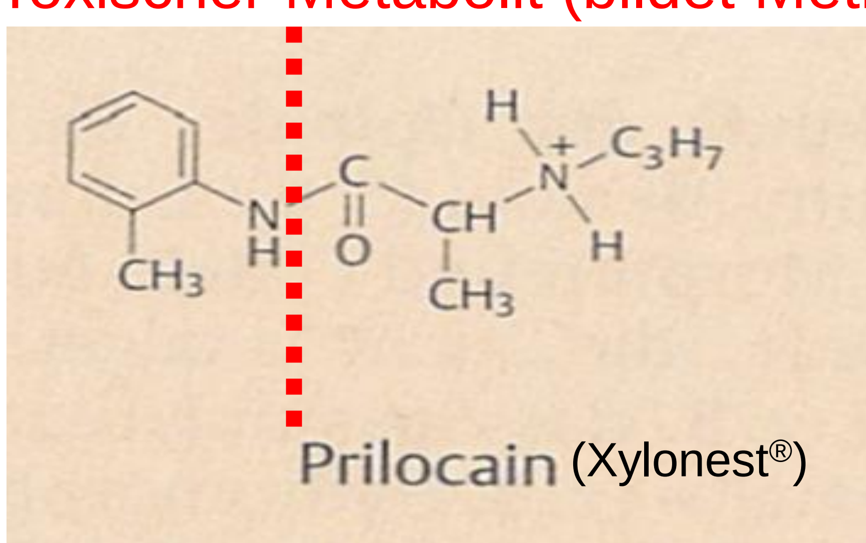
Dosis-unabhängig:

Allergische Reaktion
eher harmlos: urtikarielles Exanthem
schwer: Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock Adrenalin

Allergie-auslösende Substanzen:

1. Lokalanästhetika vom Ester-Typ (Procain)
2. p-Hydroxy-Benzoesäure-Ester (schwach antibakteriell, Konservierungsmittel)
3. Natrium(di)sulfit: pH-Stabilisator (z.B. bei Adrenalinzusatz)

Toxischer Metabolit (bildet Methämoglobin): bei Prilocain



Durch hydrolytische Spaltung entsteht das Anilin-Derivat ortho-Toluidin, ein Methämoglobinbildner.

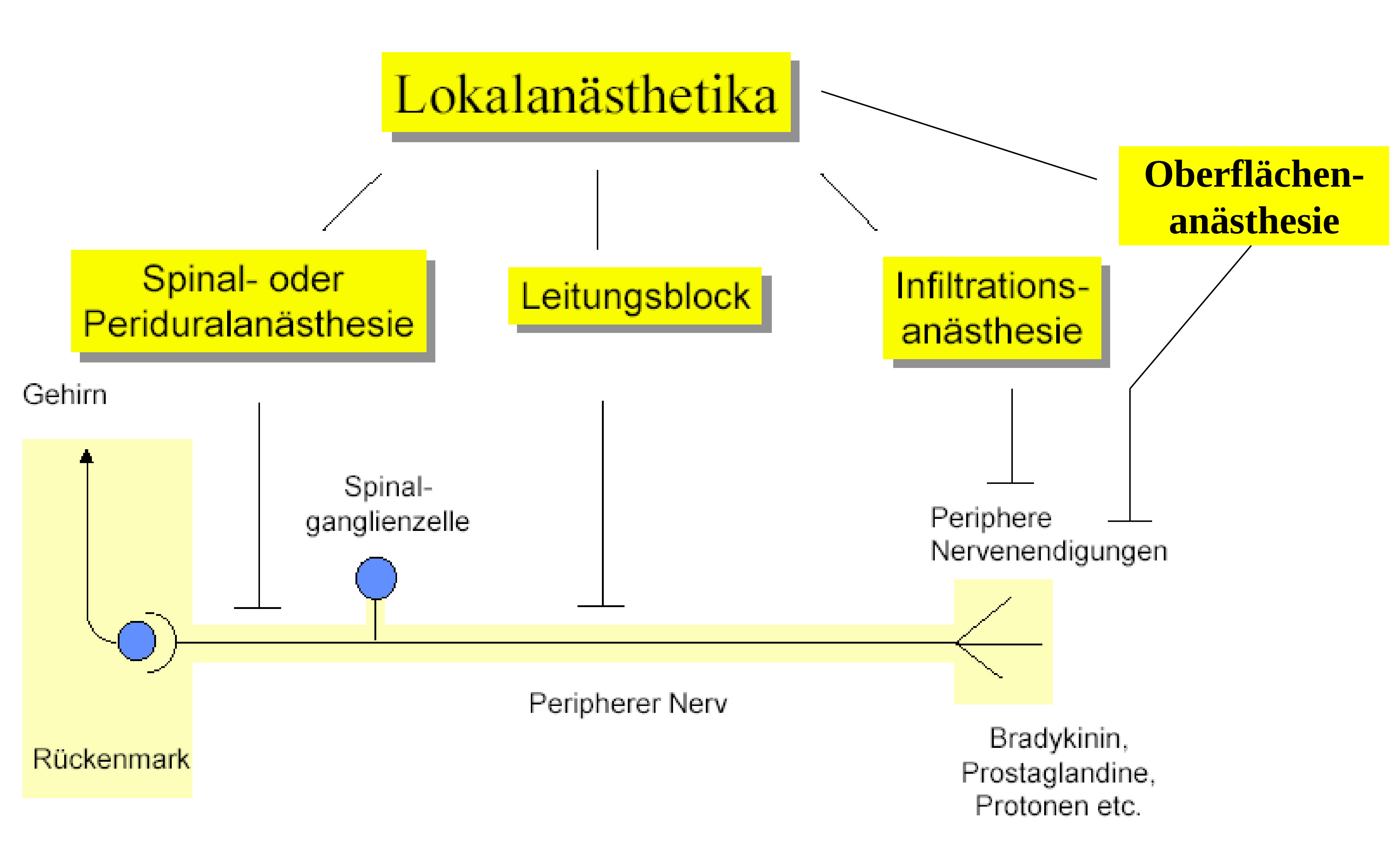
Auch aus Lidocain kann ein Anilin-Derivat entstehen!

Fallbericht

Ein 3 Monate alter Säugling wurde mit einer **Prilocain** enthaltenden Salbe behandelt, um die Behandlung eines großen Hämangioms ("Blutschwamm") vorzubereiten. Die Mutter missverstand die Dosieranweisung und applizierte dem Kind am Morgen des Operationstages großflächig ca**.** **500-750 mg**.
Bei Vorstellung zur OP 2½ Stunden später hatte das Kind einen verminderten Muskeltonus und eine ausgeprägte Lippenblaufärbung.
Es erfolgte der sofortige Transport in die Kinderklinik, wobei ein generalisierter Krampfanfall auftrat, der mit Phenobarbital* behandelt wurde.
In der Klinik wurde im Blut ein Met-Hämoglobin-Anteil (MetHb) von 43% ** bestimmt, der Sauerstoff-Transport ins Gewebe war somit stark gestört. Nach Gabe von **Methylenblau** fiel der MetHb-Anteil auf 2-3 %.
Das einige Stunden später abgeleitete EEG war - wie auch der weitere Verlauf - unauffällig.

*****heute würde man eher Diazepam (Valium) oder Midazolam (Dormicum) verabreichen
**MetHb-Werte über 60-70% können Koma auslösen und schließlich zum Tod führen.

Formen der Lokalanästhesie



Anwendungen von Lokalanästhetika

Anästh.Form:	Wirkort	Indik.	Applik.-Form
Oberflächen-A.:	sens. Nerv.-Endig. Haut, Schleimhaut Nase, Auge, Mund Hals, Rachen, Larynx	Schmerz Juckreiz OP Bronchoskopie	Lösung Salbe Puder
Infiltrations-A.	Subkutis	Zahnbeh. OP	Injekt.-Lös. (+/-Vasokonstr.)
Leitungs-A.	Gemischte Nerven	Zahnbeh. OP Extremität.	Injekt.-Lös. (+/-Vasokonstr.)
Spinal-A.	Subarachnoidalraum Spinalwurzeln	geburtshilfl., gynäkolog. urolog. Eingr.	Injekt.-Lös. (u.U. hyperbar [10%Glucose]) (+/-Vasokonstr.)
Peridural-A.(PDA) (z.B. Kaudalblock)	Periduralraum	wie bei Spinal-A.	Injekt.-Lös. (+/-Vasokonstr.)
Intravenöse Regional-A.	sens. Nerv.-Endig. im Gewebe	kurze chir. Eingr. Extremität (Arm, Hand)	Injekt.-Lös. (ohne V.) Blutfluß unterbunden

Vasokonstriktor-Zusatz zu Lokalanästhetika (LA)

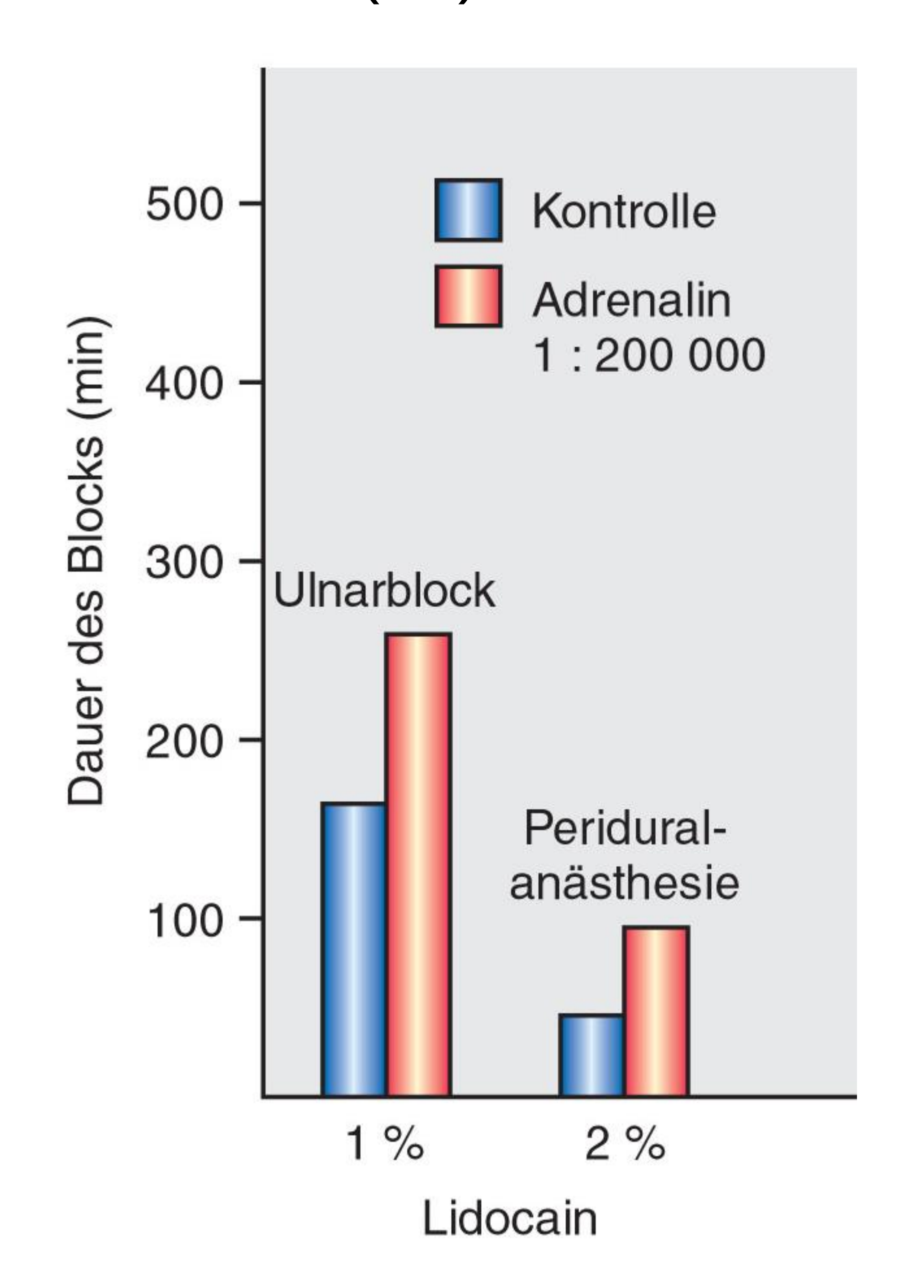
Vasokonstriktor-Zusatz

Soll:
- Abfluten des LA aus dem Gewebe verlangsamen
- damit die Wirkung des LA verlängern
- die Blutung reduzieren und
- höhere Konzentrat. des LA zulassen

(Lidocain ohne Vasokonstr. :max. 300 mg
mit Vasokonstr. = 500 mg

Welche Vasokonstrikoren?

1. Adrenalin (Epinephrin)
2. Felypression
   (Vasopressin-Derivat)



Vasokonstriktor

Nebenwirkungen

Adrenalin: Blässe, kalter Schweiß, Blutdruckanstieg, Tachykardie

Felypressin: keine Wirkung auf Arbeitsmyokard und Reizleitungssystem
aber in Gravidität kontraindiziert (verringert Uterusdurchblutung)

Kontraindikation für beide:

bei OP an Akren (Endarterien): Finger, Zehe, Nase, Kinn
→ verlängerte Vasokonstriktion → Gangrän

Wechselwirkungen:

Adrenalin: -trizyklische Antidepressiva: Adrenalin-Wirkungen↑

Felypressin: -keine Wechselwirkungen mit trizyklischen Antidepressiva

Lokalanästhetika (Handelsnamen)

1) Reine Oberflächen-Anästhetika [OA]:

Benzocain = p-Aminobenzoesäureäthylester (**Anästhesin**®)

Tetracain (in **Ophtocain**® N Augentropfen)

beide obsolet

2) Sonstige [OA, IA, LA, SA]:

mit Vasokontriktor:

Lidocain (**Xylocain**®) [OA, IA, LA, SA] — Xylocain® mit Adrenalin [Epinephrin]

Allrounder, auch für Oberflächenanästhesie geeignet

Mepivacain (**Meaverin**®0,5/1/2/4%) [IA, LA, SA]

Prilocain (**Xylonest**® 0,5/1/2%) [IA, LA, SA] — Xylonest® mit Octapressin [Felypressin]

beide oft für Infiltrations- und Leitungsanästhesien

Bupivacain (**Carbostesin**® 0,25/0,5%) [LA]

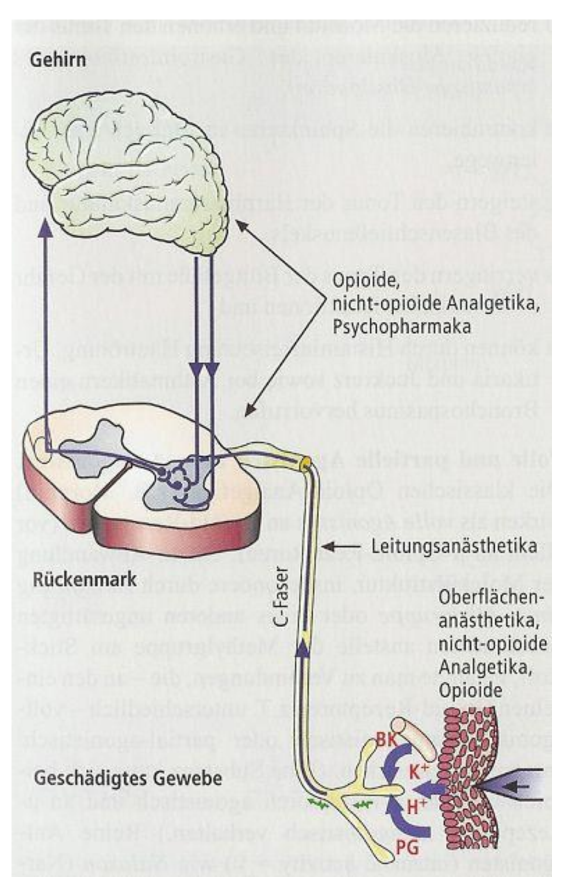
Ropivacain (**Naropin**®)

oft für rückenmarksnahe (peridurale) Lokalanästhesie (PDA) oder zur Spinalanästhesie (SPA)

Articain (**Ultracain**® 1%/2%) — Ultracain® D-S [= mit Epinephrin]

meistens von Zahnärzten verwendet

B) NICHT-OPIOIDE (ANTIPYRETISCHE) ANALGETIKA



Gewebeschädigung

ATP

K+ H+

PG

BK

Mastzelle

SP

Hist

SP

BK

Plättchen

5-HT

PG = Prostaglandine, BK = Bradykinin, SP = Substanz P,
Hist = Histamin, 5-HT = 5-Hydroxytryptamin = Serotonin

Schmerzentstehung (bei Gewebeschädigung):

(a) **direkte Erregung von Nozizeptoren** durch:

Protonen (H^+) (saures, entzündetes Gewebe;pH <6), K^+ und ATP aus geschädigten Zellen

Serotonin (5-HT; aus Plättchen) + Histamin (Hist; aus Mastzellen)

neugebildete Kinine (Bradykinin [BK])

(b) **Sensibilisierung von Nozizeptoren** durch neugebildete Leukotriene + Prostaglandine (PG)

Nozizeptoren: Endigungen sensibler Nervenfasern (C-Fasern), die durch Depolarisation erregt werden und damit Schmerz über Rückenmark ins ZNS leiten (afferente Schmerzbahnen). Umschaltung im Rückenmark von 1. Neuron auf 2. Neuron mittels Substanz P+**Glutamat**.

Kanäle und Rezeptoren, die an der Erregung beteiligt sind:

Hitze- oder Protonen-sensitive Kationenkanäle; (Bradykinin = **BK** verstärkt Erregung)

Spannungs-abhängige Na^+-Kanäle (Prostagandine = **PG** sensibilisieren)

Fieber: via PGE_2 in Kapillarendothelien des thermoregulator. Zentrums des Hypothalamus

Merkmale der Entzündung:

Schmerz (Erregung + Sensibilisierung von Nozizeptoren [s.(a)+(b)], Vasodilatation (**Rötung**, **Erwärmung**), Exsudation (**Schwellung**, Ödem), **gestörte Funktio**n

dolor, rubor, calor, tumor, functio laesa

Unterschiede zwischen Opioiden und nicht-opioiden Analgetika

A) Analgetische Wirkung:

Opioide inhibieren (über Erregung von µ (Mü) Opioid-Rezeptoren) die Weiterleitung nozizeptiver Afferenzen (im Rückenmark) vom 1. auf das 2. Neuron.

Nicht-opioide Analgetika vermindern Nozizeptoren-Empfindlichkeit durch Hemmung der Bildung von PG [Prostaglandinen] durch Hemmung der COX [Cyclooxigenase])**!!!**

B) Wirkung gegen Fieber und Entzündung:

Opioide sind hier ohne direkte Wirkung

Alle nicht-opioiden Analgetika wirken fiebersenkend,

die saruen Verbindungen wirken zusätzlich entzündungshemmend (antiphlogistisch).

Einteilung der nicht-opioiden (antipyretischen) Analgetika

1) saure, antiphlogistische COX1 + COX-2-Inhibitoren:
   ASS=Acetylsalizylsäure, Ibuprofen, Diclofenac
2) selektive COX-2-Inhibitoren (=antiphlogistisch wirkend): z.B. Parecoxib
3) nicht-saure, nicht antiphlogistische Analgetika: Paracetamol, Metamizol

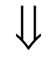
Wirkmechanismus:

Hemmung der Bildung von Prostaglandinen durch Cyclooxygenasen (COX)

Eicosanoide: Prostaglandine, Leukotriene

1) Synthese:

Arachidonsäure



Eicosanoide:

A) Zyklische Endoperoxide durch Cyclooxigenasen:
COX-1 (konstitutiv) und/oder
COX-2 (regulierbar,induzierbar)

1. Prostaglandine (PGE2, PGF2α etc)
2. Prostacyclin (PGI_2) (Endothel)
3. Thromboxan A_2 (TxA_2) (Thrombozyten

B) Leukotriene (LTA_4 etc)
durch Lipoxigenasen

2) Eigenschaften der Eicosanoide

Lokalhormone
-schnelle, spontane Synthese
-keine Speicherung
-sehr rasche Inaktivierung

3) Funktionen (physiolog. + pathophysiolog.): siehe rechts

essenzielle Fettsäuren
veresterte Fettsäuren (Phospholipide)
Glucocorticoide
Expressions-Hemmung
Phosholipase A_2
NSAR
Arachidonsäure
Enzym-Hemmung
COX 2 Cyclooxygenasen COX 1
Lipoxygenase
zyklische Endoperoxide
Eicosanoide

Prostaglandine	Prostacyclin ●	Thromboxan	Leukotriene
– Schmerz ● – Fieber ● – Entzündung ● – Magensäure ↓ – Magenschleim ↑ – Wehen ● – Niere: Na^+- und H_2O-Ausscheidung ↑ ● -Niere: Durchblutung↑	– Dilatation von Gefäßen – Hemmung der Thrombozyten-aggregation	– Konstriktion von Gefäßen – Förderung der Thrombozyten-aggregation	– allergische Reaktion (z.B. Asthma bronchiale), Leukotaxis

● über COX-2 (induzierbar, regulierbar)

1) Saure, nicht-opioide Analgetika

A) COX-1 + COX-2-Inhibitoren:

Acetylsalicylsäure (ASS) (und aktiver Metabolit Salizylsäure)
Ibuprofen
Diclofenac **= alle saure Verbindungen!**

$$\text{R-COOH} \underset{-H^+}{\overset{+H^+}{\leftrightharpoons}} \text{R-COO}^-$$

(= ungeladen) (= geladen)

Amphiphile Verbindungen: lipophil + hydrophil

Bei Entzünd. = saurer extrazell. pH: größerer Anteil ungeladen (undiss.-COOH),
→ Lipophilie↑ → Diffusion in Zellen↑
intrazellulär = neutral: Dissoziation↑ (=geladen↑) → intrazelluläre Anreicherung
„Säurefalle", da wenig Rückdiffusion
= Ursache für antiphlogistische (= entzündungshemmende) Wirkung!

Andere Bezeichnung: NSAR (nicht-steroidales Antirheumatikum) oder
NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug)

Wirkungen der <u>sauren</u> nicht-opioiden Analgetika (COX1+COX-2-Inhibitoren)

z.B. ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen

Effekte: erwünscht

Prostaglandinwirkung	Wirkung des Prostaglandin-synthesehemmers	Klinischer Effekt
Sensibilisierung von Nozizeptoren	Verringerte Sensibilisierung	Analgetische Wirkung
Verringerte Magensaftsekretion, Zytoprotektion	Erhöhte Magensaftsekretion	Schleimhautläsion, evtl. Ulkus Prophylaxe?
Erhöhte renale Natriumionen-Ausscheidung	Erniedrigte Natriumionen-Ausscheidung, Wasserretention	Ödeme
Steigerung der Plättchenaggregation durch Thromboxan A_2	Hemmung der Plättchenaggregation nur bei ASS nutzbar	Prophylaxe von Apoplexien, erhöhte Blutungsgefahr
Steigerung des Uterustonus	Erniedrigung des erhöhten Uterustonus	Antidysmenorrhoischer Effekt
Steigerung der Nierendurchblutung	**Erniedrigung der Nierendurchblutung**	**Nierenschädigung !** **(besonders bei chron. Anwendung)**
Leukotriene	**vermehrte Bildung bei COX-Hemmung (v.a. ASS)**	**Analgetika-Asthma**

Wirkungen der sauren COX-1+COX-2 Hemmer (Zusammenfassung):

analgetisch (ASS 500 mg)
(+antidysmenorrhoisch) (ASS ?)
antipyretisch (ASS nicht bei Kindern)
antiphlogistisch ("antirheumatisch") (ASS ab ca. 2000 mg)

Hemmung der Thrombozytenaggregation: nur bei ASS nutzbar (ab 50-100 mg)

ASS: ausgeprägte, da irreversible Hemmung der TXA2-Bildung durch
Acetylierung der COX-1 der Thrombozyten
(bei 500 mg ASS: Hemmwirk. bis zu 1 Woche erkennbar)

ASS-Metabolit Salizylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen:
nur schwach + reversibel (therapeut. nicht nutzbar)
Bei ASS zur Plättchenhemmung keine NSAIDs **vor** ASS geben!

Indikationen:

Schmerzen (ASS bei Dysmenorrhoe ungeeignet), Fieber, Entzündungen, Rheuma,
Thrombose-Prophylaxe (nur ASS, in niedriger Dosierung (meist 100 mg/Tag)

ASS (und andere NSAR): weitere unerwünschte Wirkungen

Schwangere/Fötus - Verzögerung der Wehen
(ab 28.Wo der Gravidität) - vorzeitiger Verschluss Ductus arteriosus Botalli
(mögliche Folgen: Schwere hämodynamische Veränderungen wie (persistierende) pulmonale Hypertonie, Rechtsherzhypertrophie und -Dekompensation mit Hydropsbildung u.U. Tod!

Während der Geburt: - erhöhter Blutverlust bei Geburt

Kinder (mit Fieber): - Reye-Syndrom (bei Virusinfekt)
(Enzephalopathie + Leberverfettung:25% letal)

in antiphlogist. Dosis: - zentralnervöse NW: Hör-/Sehstörung, Schwindel

Akute Intoxikation:

-Hyperventilation (Entkoppl. oxidat. Phosphoryl.: CO2↑ Atemzentr. ↑)
→ respirator. Alkalose
→ metabol. Acidose (Lactat + andere Säuren ↑)
→Atemlähm., Hyperthermie, Exsikkose, Bewußtlosigk., Tod

Behandl.: Beschleun. renale Ausscheid. (Harn alkalisieren, forcierte Diurese)
renale Salicylsäure-Ausscheid.: saurer Harn = 5-10%, alkal.Harn = ca. 85%

Zur Alkalisierung: Natriumbicarbonat

ASS: Pharmakokinetik

1. gute orale Resorption
2. hoher first-pass-Effekt: rasche Deacetylierung (t/2 ca. 15 min) zu aktiver Salizylsäure (analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch)
3. Salicylsäure ca. 10% unverändert renal ausgeschieden, Rest: Metabolisierung
   a) 75% Kopplung an Glycin (zu Salicylursäure)
   b) 15% Kopplung an Glucuronsäure
   c) <1% Hydroxylierung zu Gentisinsäure

NSAIDs: Ibuprofen (z.B. Dolormin)

HWZ ca. 2h; inaktive Metaboliten;

Im Vergleich zu den übrigen NSAIDs:

- bessere Magenverträglichkeit
- weniger häufig: andere NSAID-typische Nebenwirkungen

Indikation: - Analgetikum, Antipyretikum (in niedriger Dosierung 200-400 mg)

bei Kindern 15 mg/kg/d als Fiebersaft (**erst ab ½ Jahr**)

- Antiphlogistikum (in Dosierung > 400 mg)

Naproxen (z.B. Proxen) [Strukturverwandt mit Ibuprofen → ähnl. Wirkprofil]

lange HWZ: 12-15h

Im Vergleich zu den übrigen NSAIDs:

- geringeres kardiovaskuläres Risiko (umstritten)
- aber ausgeprägtere gastrointestinale Toxizität

Indikation: als antiphlogistisches Analgetikum (500-750 mg/d; max. 1000mg/d)

Kinder < 11 J: kontraindiziert

Diclophenac (z.B. Voltaren)

HWZ 1-2h; hepatisch metabolisiert, vorwiegend renal ausgeschieden

Indikation: als antiphlogist. Analgetikum (50-150 mg/d; Kinder>6J: 2mg/kg/d)

Kinder < 6 J: kontraindiziert

Alle drei Substanzen: bei Nieren-/Leberinsuffizienz: Dosisanpassung

Gravidität: **alle NSAIDs kontraindiziert im 3. Trimenon**

Cave: Abschwächung der Wirkung von Antihypertensiva (Diuretika, ACE-H.)

2) selektive COX-2-Inhibitoren = Coxibe

Wirkungen: analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch

Parecoxib (Dynastat:i.v., 40 mg**):** **Indikation = postoperativer Schmerz**
Anwendung der Coxibe: v.a. als Antiphlogistika (Celecoxib etc)
NW: wie COX1+2-Hemmer , aber
Vorteil: geringeres Ulcusrisiko als COX1+2-Hemmer (und keine Plättchenhemmung)

Spezifische (ableitbare) NW der Coxibe (nach längerer Anwendung):
Hemmung der COX-2-vermitt. Prostacyclin-Biosynthese (Endothel) und Nichtbeeinflussung der COX-1-vermittelten Biosynthese von Thromboxan A_2 (Thrombozyten)

→ Verschiebung des Prostacyclin-ThromboxanA_2-Gleichgewichts zugunsten des Thromboxans A_2:

Daher: Vasokonstriktion + Thrombozyten-Aggregation ↑ → Thromboserisiko↑

→ **erhöhte kardiovaskuläre Nebenwirk.** (z.B. Myocardinfarkt↑)

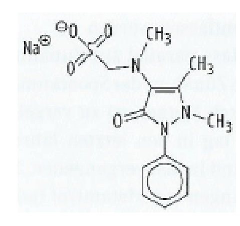
vom Markt:Rofecoxib (Vioxx®),Valdecoxib (BEXTRA®), Lumaricoxib (PREXIGE)!
Noch im Handel: Celecoxib (Celebrex) , Etoricoxib (Arcoxia)

3) Nicht-saure Verbindungen: Metamizol, Paracetamol

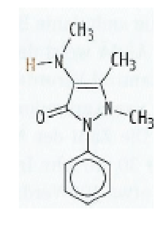
Metamizol (Novaminsulfon) [Novalgin®] (in USA [nicht zugelassen] = Dipyrone)

nicht zugelassen in Schweden, Dänemark, Griechenland, Island, England, Japan u.a.

Ph.-Kinetik: Prodrug; nicht-enzymat. Hydrolyse zum aktiven Metaboliten 4-MAA(4-N-Methylaminoantipyrin) = lipophil + wird sehr gut resorbiert.



Metamizol



4-MAA

In Leber Demethylierung; renale Exkretion
Plasma-HWZ (=Wirkdauer): ca. 2,5 h

Ph.-Dynamik:

Analgetisch + antipyretisch (stärkstes Nicht-Opioid)
COX-Hemm. (über 4-MAA); 4-MAA: Block. von NMDA-Rez.(ZNS) und TRPA1-Ionenkanälen auf Nozizeptoren

spasmolytisch (als einziges Nicht-Opioid)
Öffnung von K^+-Kanälen→Ca^{2+}-Einstrom↓ →Relaxation glatt.Musk.

keine antiphlogistische Wirkung

Dosierung (500 mg/Tabl): 1-4x 8-16 mg/kg; HWZ: 2,5 – 4 h

Indik.: starke, akute Schmerzen, postoperativ, Tumor, Koliken (Galle, Niere)
viszerale Schmerzen, therapierefraktäres hohes Fieber
Kupierung Opioid-induzierter spasmogener Effekte

NW: **- Agranulozytose** (meist reversibel, z.T. tödlich!)
Anzahl neutrophiler Granulozyten < 500 / µl Blut
Wenn < 100/µl Blut = erhöhtes Risiko für schwere Infektionen!

Symptome einer Agranulozytose:
Lokale Infekte mit Halsschmerzen, entzündliche Mundschleimhaut-Läsionen (Ulzera, Stomatitis aphtosa), Fieber, Schüttelfrost;
eventuell später: Generalisierung mit Sepsis.
Therapie: Metamizol sofort absetzen! Antibiotika, eventuell Gabe von G-CSF
Inzidenz: 1:1 Mio Anw. pro Woche (1986); meist nach i.v. +wenn >1 Woche
Studien 2012: mindestens 1 pro 1439 Verordnungen
AKDAE: Spontanmeldungen (1990-2012): 161 Fälle (2/3 innerhalb von 6 Wochen (nach dauernder Einnahme), bei 30% innerhalb 1 Woche, in 18 Fällen nach 1- bis 2-maliger Anwendung; 38 Fälle (24%) endeten tödlich!!

Andere NW:
- bei schneller i.v.-Gabe: Blutdruck↓↓ (Schock)
- Hautveränderungen: Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom

Kontra-Ind.: -Gravidität + Laktation, Säuglinge <3 Monate oder < 5kg
-Knochenmarkdepression (Zytostatikatherapie)

Nicht zusammen mit andere AM mit Agranulozytose-Risiko:
Clozapin, Sulfasalazin, Thiamizol, Carbamazepin

Paracetamol (USA = Acetaminophen) (BenUron) Tabl., Saft, Suppositorien, i.v. Inj.Lös.

Paracetamol = Prodrug; COX-Hemm. v.a. im ZNS via Metabolit AM404

Paracetamol (Acetaminophen)→p-Aminophenol→AM404 [Koppl. an Arachidons.]

1) COX1- + COX2-Hemmung [Högestätt et al. (2005)]

2) Anandamid-Rückaufnahme↓→Cannabinoid-CB1-Rez.-Aktivierung

Acetaminophen
p-Aminophenol
Arachidonic acid
AM404

Wirkungen: **-analgetisch**
-antipyretisch
(keine antiphlogistische Wirkung)

Indikation: Schmerzen, Fieber (auch bei Säuglingen, Schwangeren)

Dosierung: Erw.: p.o./Supp. 1-4x 500-1000mg/d; max. p.o.= 4000mg/d
i.v. max. 4000 mg/d (bei 33-50kgKG: 3000 mg/d)
Kinder: p.o. bis 4x/d 10-15mg/kgKG; Supp.: 20-30mg/kg(<10kg=125mgED)
i.v. bei 10-50 kgKG:15mg/kg;<10kgKG:7,5mg/kg; bis zu 4x/d
max: i.v. 4000mg/d(bei 33-50kg), 3000mg/d (bei 10-30kg)
= 60mg/kgKG/d bzw. bei <10kgKG:30mg/kg/d

Wirkmechanismus: COX-Hemmung; vorwiegend via Metabolit **AM404** (s. u.)

Ph.-Kinetik Abbau in Leber, HWZ ca. 2,5 h

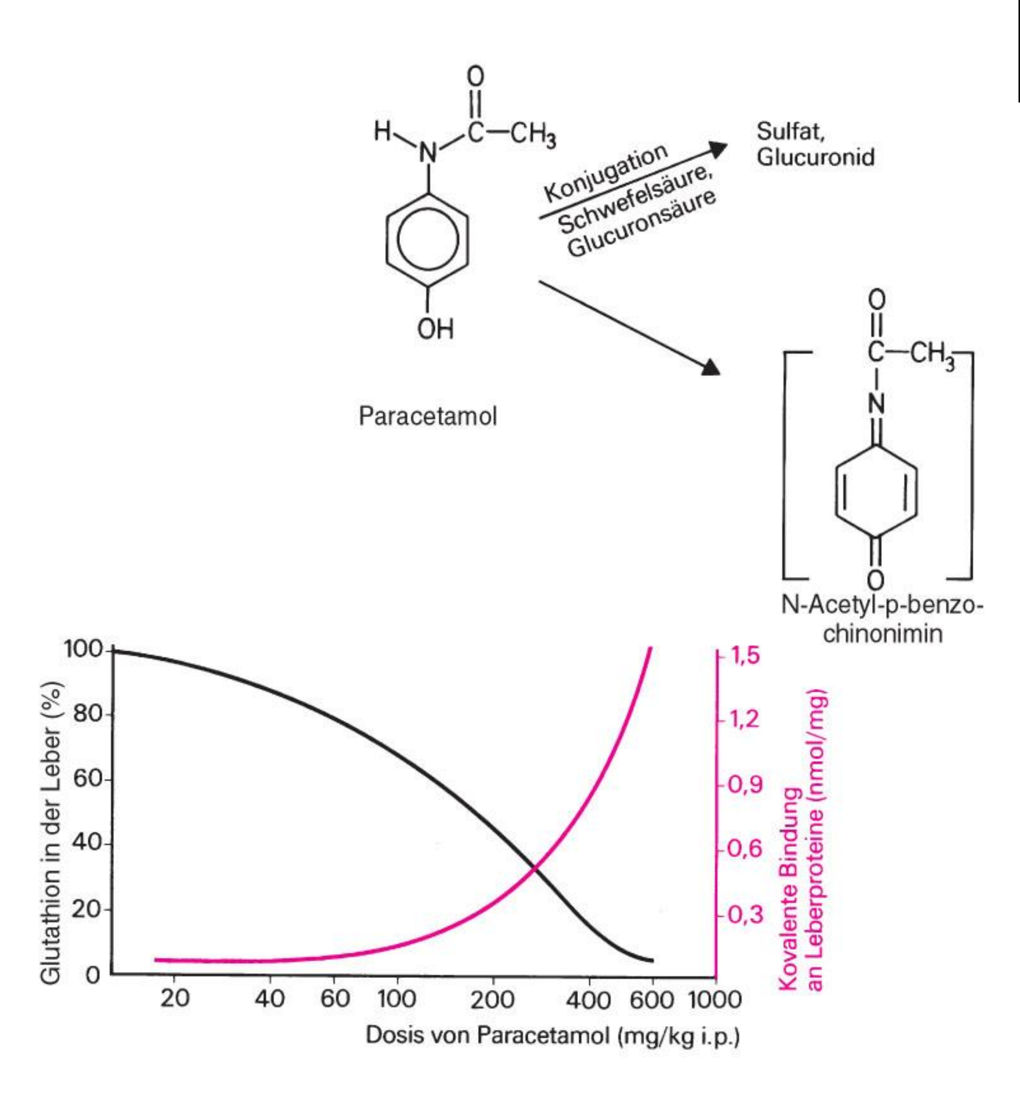
NW: selten: Nierenschäden bei chron. Anwendung oder Intoxikation

KI : Nieren- /Leberschäden, Mangel an Glucose-6-P-dehydrogenase

bei Überdosierung: **Leberzellnekrose** (siehe Intoxikation)

Paracetamol: Metabolismus + Intoxikation

Glutathion = Tripeptid
(Glutamat+Glycin+Cystein)



→Leberzellnekrose
(zeitlich verzögert; tödlich!)

Antidot bei Intoxikation
= N-Acetylcystein

Schädigungsmöglichkeiten durch Nichtopioide

Nicht-Opioid	Niere	Leber	Magen-Darm-Trakt	Herz-Kreislauf-System
Paracetamol	(nein)	ja[1]/++	nein	nein
NSAR[2]	ja	selten	ja	ja
Coxibe[2]	ja	ja	(ja)	ja
Metamizol	(nein)	nein	nein	nein

[1]Bei Überdosis oder schwerer Vorschädigung (++ unter Umständen tödlich)

[2]Bei Risikofaktoren sind verschiedene Organschäden möglich

Nicht-opioide (antipyretische) Analgetika

Freinamen	Handelsname	Indikation	Erwachsene (maximal mg/Tag)
ASS (Acetylsalicylsäure)	Aspirin,	Plättchenhemmung	(150)
[ASS-Lysinsalz	Aspisol(i.v.)]	Fieber, Schmerz	(bis ca. 2000)
		akute + chron. Entzündung	(bis ca. 7000)
Ibuprofen	Aktren	Fieber, Schmerz	(bis ca. 1200)
		rheumat. Erkrankung	(bis ca. 2400)
Naproxen	Dolormin	(siehe Ibuprofen)	(bis ca. 1500)
Diclofenac	Voltaren	Entzünd.-Schmerz, Rheuma, Gicht	(bis 150)
Parecoxib	Dynastat	i.v./i.m. postoperative Schmerzen	(bis 80 mg)
Paracetamol	Ben-uron	Schmerzen, Fieber	(bis ca. 4000)
Metamizol	Novalgin	Schmerzen, Fieber, Koliken	(bis ca. 5000)

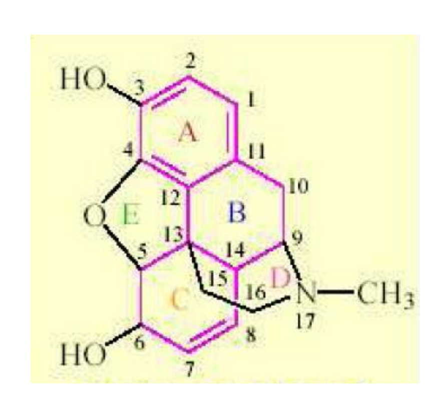
C) Opioid-Analgetika (Opioide): leiten sich von Morphin, dem wichtigsten Inhaltsstoff des Opiums ab



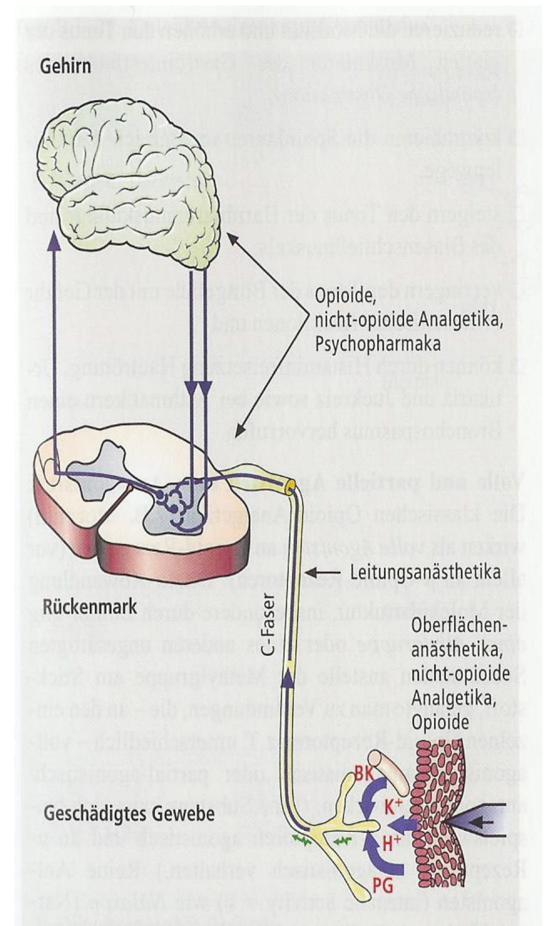


Opium = getrockneter Milchsaft des Schlafmohns (Papaver somniferum); enthält neben Morphin auch Codein, Noscapin und Papaverin

Opium: Medizinische Anwendung noch als „Tinctura Opii normata“ (BTMVV)



Wesentliche Wirkorte der Opioide:
ZNS: Rückenmark, Gehirn
Peripherie: Blase, Darm



OH-Gruppen in Pos. 3 und 6:
- Glukuronidierung
- Acetylierung (zu Heroin)
- Methylierung (in Pos. 3 zu Codein)

Opioidrezeptor-Vorkommen:

ZNS (Hirn, Rückenmark), Blase, Gastrointestinaltrakt

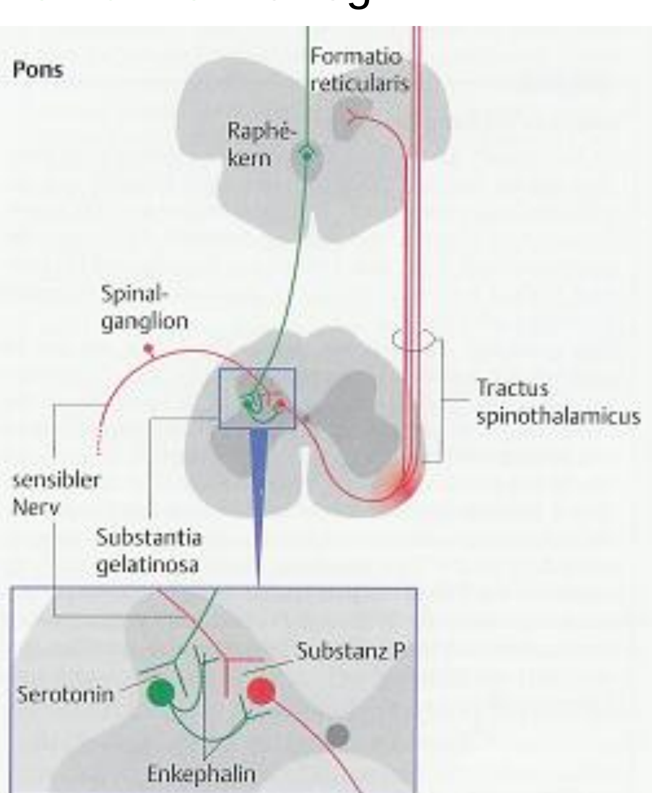
ZNS:

1) Thalamus: Hemmung der Schmerzwahrnehmung

2) spinales enkephalinerges Interneuron (wichtig):

- wird über serotoninerge (+ noradrenerge), antinozizeptive Bahnen erregt
- unterdrückt die Glutamat/SP-vermittelte Umschaltung der Schmerzimpulse vom 1. zum 2. afferenten Neuron

[genutzt auch bei Epidural-Analgesie]



Opioide = Agonisten an μ[Mü]-, κ[Kappa]- oder δ[Delta]-Opioid-Rezeptoren
- alle drei GPCRs (Gi-gekoppelt); inhibitorische Effekte
- alle drei beteiligt an analgetischer Wirkung (μ > κ > δ); wichtigster = μ

Endogene Opioide: ß-Endorphin = hormonartig; Enkephalin = Neurotransmitter

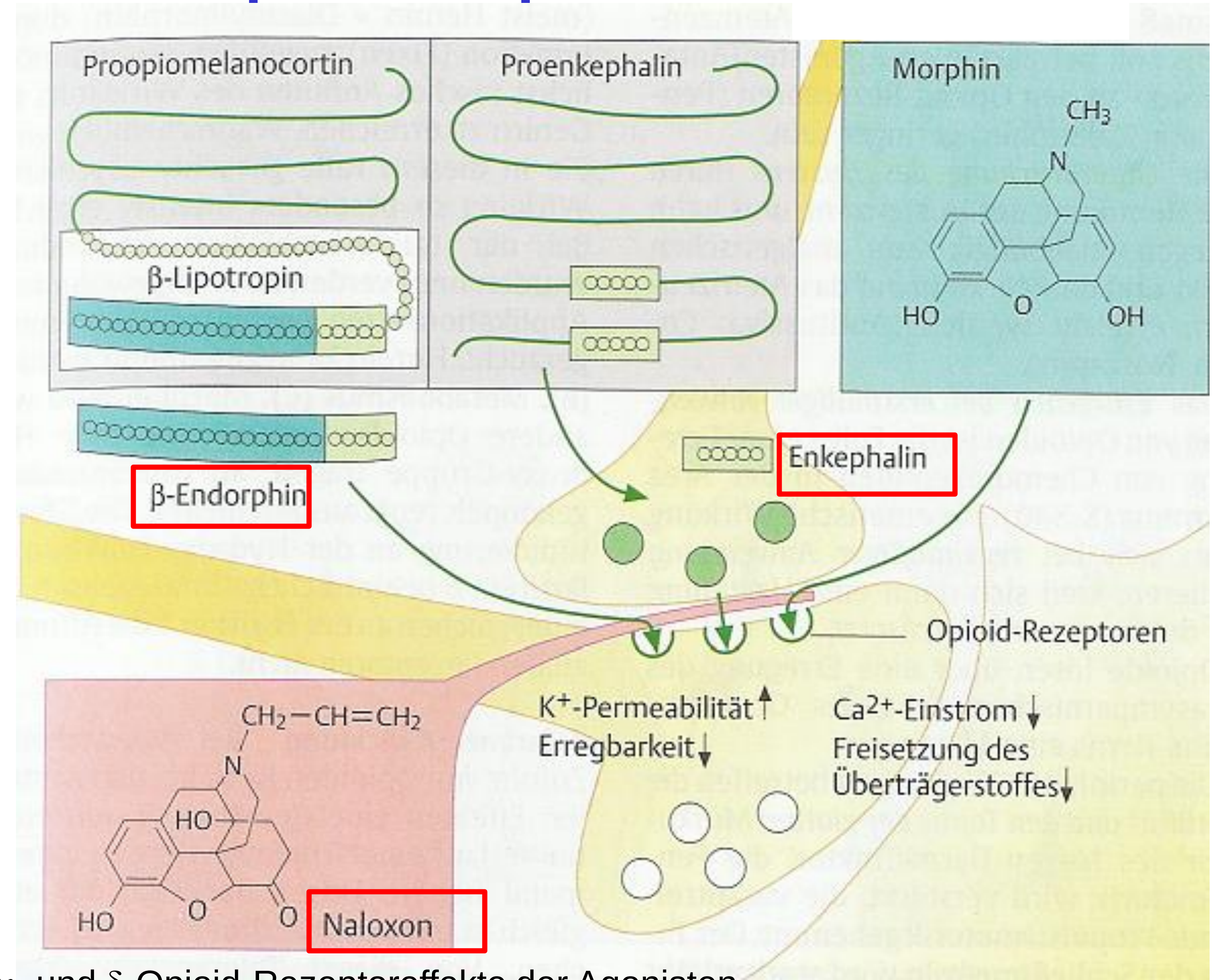
Wirkung der Opioide über Opioidrezeptoren

Präsynaptisch:

Ca^{2+}-Einstrom↓ →
Transmitterfreisetzung↓

Postsynaptisch:

K^+-Kanalöffnung
→Hyperpolarisation
→Inhibition, Erregbarkeit↓

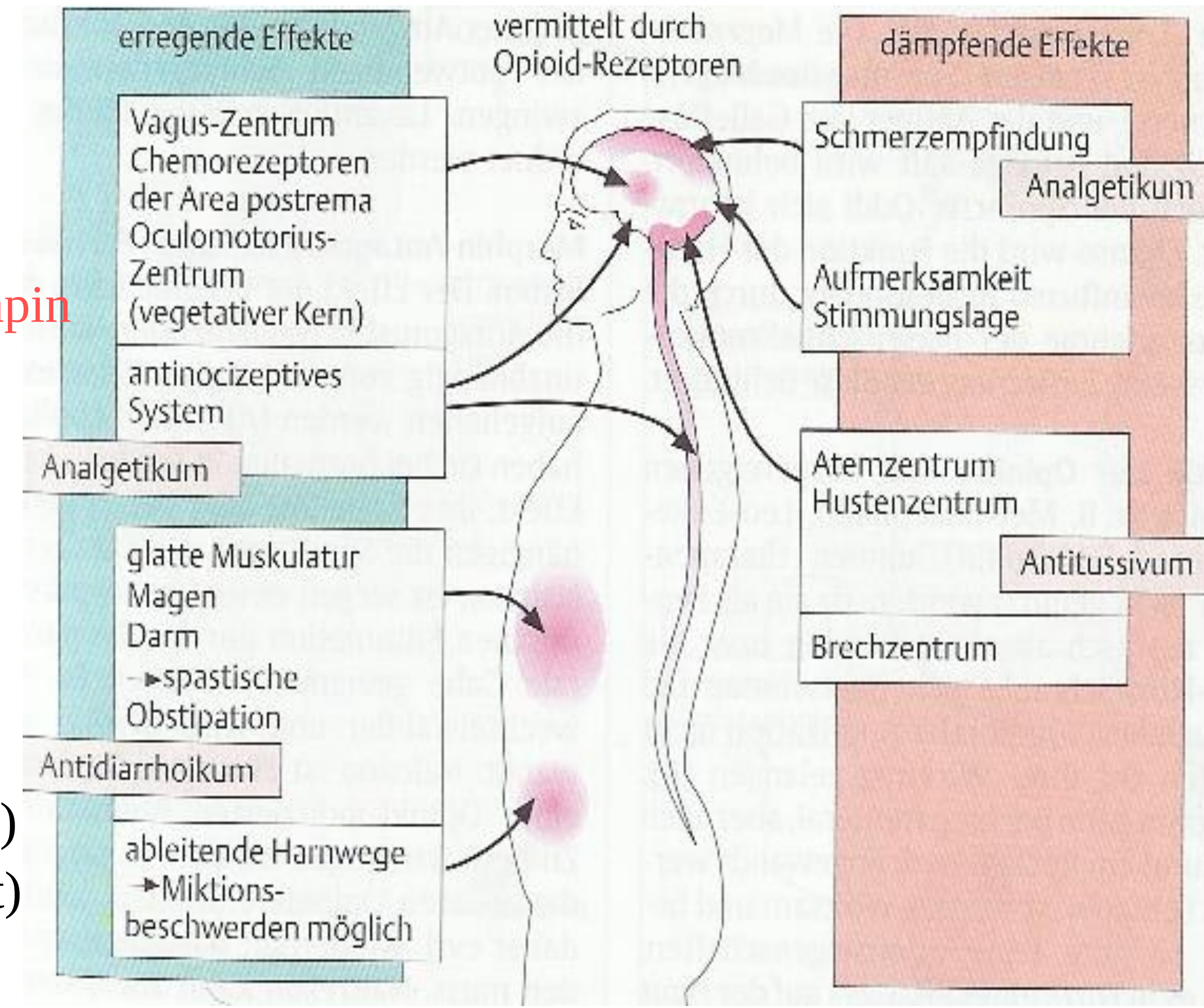


Naloxon: hemmt als **Antagonist** μ-, κ- und δ-Opioid-Rezeptoreffekte der Agonisten

Pharmakodynamik: Morphin(Opioid)-Wirkungen

Zentrale Wirkungen:
- -analgetisch
- -sedativ-hypnotisch
- -anxiolytisch
- -antitussiv → Codein, Noscapin

Zentrale Nebenwirkungen:
- -atemdepressiv
- -emetisch (antiemetisch)
- -miotisch
- -euphorisierend (Toleranz)
- -suchterzeugend



Periphere Nebenwirkungen:
- -Blutdruck ↓ (zentral ausgelöst)
- -Bradykardie (zentral ausgelöst)
- -verzögerte Magenentleerung
- -Tonuserhöhung:
  - Magen-Darm: (spast.) Obstipation (zunehmend) → Loperamid [keine ZNS-Effekte: P-gp]
  - Gallen- + Harnblase [Spinkteren]: Harnverhalten
- -Histaminfreisetzung (bas. Subst.): Asthma, RR↓

Morphin (μ-Agonist): Anwendungsarten, Pharmakokinetik

- Anwendung: oral, parenteral und epidural
- zusätzlich i.v. Applikation mittels Spritzpumpe durch Patienten (PCA)

Pharmakokinetik:

- gute Resorption nach oraler Zufuhr; penetriert Blut-Hirn- + Plazentaschranke
- hoher First-pass-Effekt: ca. 30% Bioverfügbarkeit (Dosier. oral 3x höher als parenteral)
- Glucuronidierung an OH-Gruppe in Pos. 3 (55%) und Pos. 6 (10%)
- Morphin-6-Glucuronid = μ-Agonist, gelangt ins ZNS, wirkt länger als Morphin (kumuliert bei Niereninsuffizienz; u.U. Problem bei Tumorpatienten)
- Ausscheid.: 90% Niere, ca. 10% Leber/Galle (enterohepat. Kreislauf)
  Wirkmax. oral: nach ca. 30 min;
  - Plasma-HWZ: 2-3h
  - Retardform [morphine sustained release tablets MST]:
    Verzögerter Wirkeintritt, Wirkmaximum nach ca. 3h; längere Wirkdauer

Morphin: Vergift., Kontraindik., Toleranzentw., Abhängigk.

Akute Vergift.: Trias: Atemdepress. (2-4/min), Koma, Miosis (bei Hypoxie=Mydriasis)
zusätzl.: Zyanose, Temp.↓, Muskeltonus ↓, Areflexie

Therapie: symptomat. (Atemwege frei, Beatm.), Naloxon „titrieren“
cave: Entzugssympt. bei Abhäng., Remorphinisierung!

Kontraindik.: absolut: Ileus; relativ:

- Ateminsuffizienz, Asthma bronchiale
- Schädel-Hirntrauma (intrakran. Druckerhöhung)
- Gallen- Nierenkolik (Pethidin ist weniger spasmogen)
- Geburt (Atemlähmung!); daher nur lokal: Epidural-/Spinal-Analgesie
- Kinder <1Jahr

Toleranzentw.: Dosissteig. bis Faktor 20 möglich (gilt nicht für Obstipation!)

Abhängigkeit: bei Schmerzpatienten kein oder nur geringes Abhängigkeitspotential (unwichtig bei starken Schmerzen!)

Entzugserscheinungen bei plötzlichem Absetzen oder nach Naloxon-Gabe:
starke Bauch-Schmerzen, Diarrhoe, Tachypnoe, Tachykardie, RR↑, Mydriasis

Opioide: Morphinderivate und andere Opioide

A) Agonisten

Morphin (stark wirksam) relative Potenz = 1
M.-Derivat Heroin:nicht zugelassen als Analgetikum

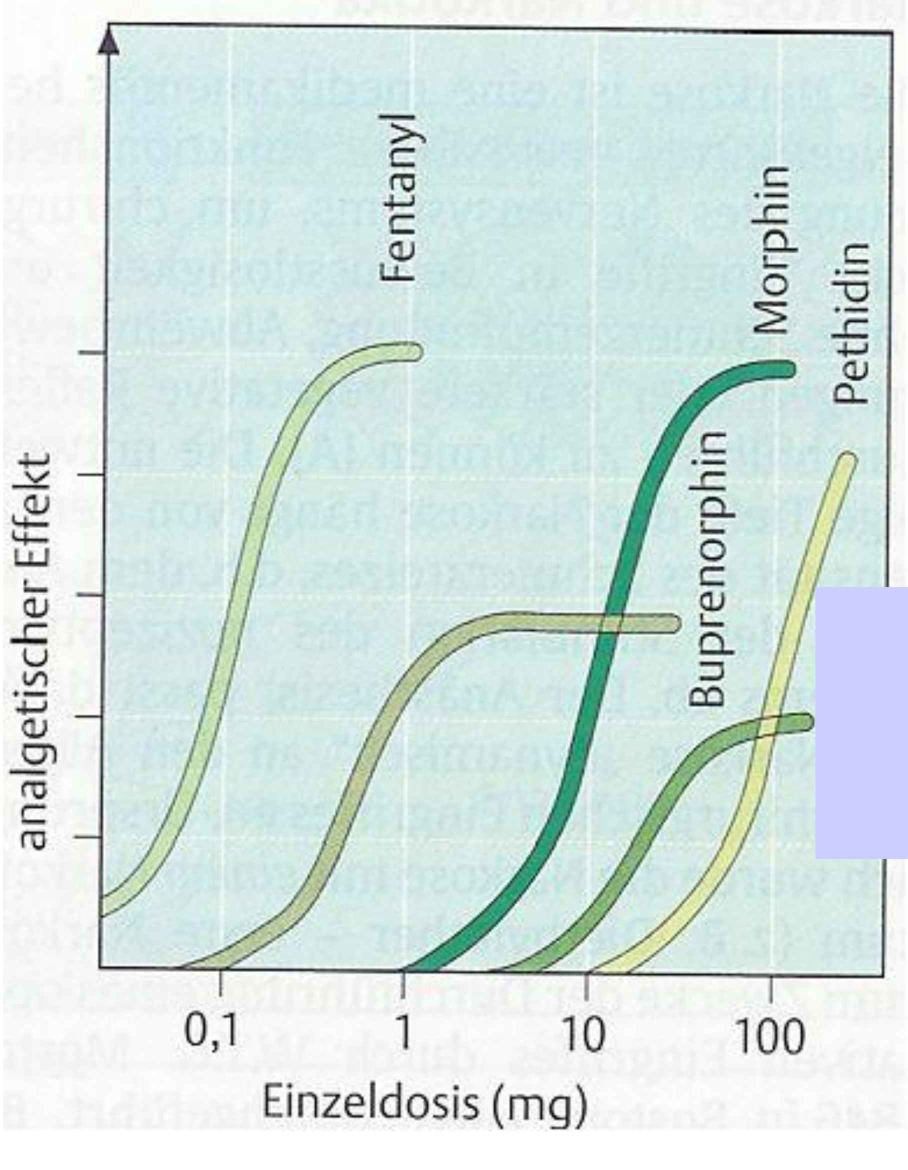
Andere Opioide:
stark wirksam (BtMVV)

- **-Pethidin** relative Potenz = 0,1
- **-Levomethadon** relative Potenz = 1
- **-Oxycodon** relative Potenz = 1
- **-Piritramid** relative Potenz = 1,5
- **-Hydromorphon** relative Potenz = 5
- **-Buprenorphin (=Partialagonist)** „ „ = 25
- **-Fentanyl** relative Potenz= 100

- **-Remifentanil** „ „ = 300
- **-Sufentanil** „ „ = 700-1000

schwach (keine Vollagonisten; nicht BtMVV):

Codein und Dihydrocodein relative Potenz < 0,1
Tilidin und Tramadol relative Potenz < 0,1



Unterschiede in 1) EC_{50} (=Potenz) und 2) Maximaleffekt (i.a., efficacy)

Morphin-Äquivalenzdosis

Opioid-Umrechnungstabelle
24 h Dosierung in mg

												Faktor	
Tramadol (oral/rektal)	150	300	450	600								5	
Tilidin/Naloxon (oral)	150	300	450	600								5	
Dihydrocodein (oral)	120	240	360									4	
Tapentadol oral (mg/24 h)	**100**		**200**		**300**		**400**					2,5	
Morphin (oral/rektal)	**30**	**60**	**90**	**120**	**150**	**180**	**210**	**240**	**300**	**600**	**900**	**1**	3
Oxycodon (oral)	20	40	60	80	100	120	140	160	200			0,65	
L-Methadon (oral)	7,5	intraindividuelle Therapie										0,25	0,75
Hydromorphon (oral)	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	120	0,13	
Buprenorphin (s.l.)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,2	3,6	4,0	0,01	
Morphin (s.c./i.m./i.v.)	**10**	**20**	**30**	**40**	**50**	**60**	**70**	**80**	**100**	**200**	**300**	0,33	**1**
Tramadol (s.c./i.m./i.v.)	100	200	300	400	500								10
Piritramid (i.v.)	15	30	45	60									1,5
Pethidin (i.v.)	75	150	225	300									7,5
Buprenorphin (s.c./i.m./i.v.)	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	3				0,03
Hydromorphon (i.v.)	2	4	6	8									0,2
Buprenorphin TTS (µg/h)	35	35	52,5	70	87,5	105	122,5	140				0,6	1,75
Fentanyl TTS (µg/h)	–	25	–	50	–	75	–	100	125	–	375	0,4	1,25

Sufentanil (i.v.)
700–1000-fache Morphinstärke (i.v.)

Fentanyl bzw. Remifentanil (i.v.)
100–300-fache Morphinstärke (i.v.)

Morphin-Derivat (stark wirksam)

Heroin (Diacetyl-Morphin, Diamorphin): starkes Opioid

Nur zur Suchtbehandl; nicht zur Schmerztherapie!

- Prodrug: sehr lipophil → schnelle Anflutung ins ZNS;
  dort Deacetylierung zu aktiven = deacetylierten Produkten:
  Monoacetyl-Morphin + Morphin
- **sehr hohes Suchtpotential** !!!

A) Agonisten (Fortsetzung): andere starke Opioide (BtMVV)

Oxycodon (Oxygesic): Opioidanalgetikum der WHO-Stufe 3
5/10/20/40/80 mg alle als Retard-Tabletten
10-13 mg ret. Oxycodon entsprechen 20 mg ret. Morphin
p.o. 2 x 10 mg/d (maximal bei Tumorpat. bis 400 mg/d)
HWZ: 4-6 h; Wirkdauer: 4-5 h
weg. verzög. Wirkungseintritt nicht geg. Durchbruchschmerzen
NW: wie Morpin
Vorteile: Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis **nicht** reduziert werden!
auch bei Leberinsuffizienz einsetzbar
Geeignet als Wechsel-Opioid
Oxycodon + **Naloxon** (Targin): verursacht keine Obstipation !

Hydromorphon (Jurnista, Palladon) Opioid WHO-Stufe 3
8/16/32/64 mg Retard-Kapseln; [Dilaudid Ampullen: 2mg/ml, i.m./s.c.]
12 mg Hydromorphon entsprechen 90 mg Morphin
p.o. initial 2-4 mg/d (akut 1-2 mg i.m. oder s.c.)
BV: ca. 35%; HWZ: ca. 2,5 h; Wirkdauer (orale Retardkaps.): 5 h
Indik.: Zur chronischen Tumortherapie
Vorteil: Geeignet bei Leber- und Niereninsuffizienz!

Buprenorphin (Temgesic®)**:** BtMVV; Opioid WHO-Stufe-3

- partieller Agonist an µ-Rezeptoren
- Maximaleffekt ist geringer als Morphin = "low ceiling" Opioid
  daher rel. geringeres Abhängigkeitspotential

-30x höhere Affinität/Potenz als Morphin

p.o. 4 x 0,2-0,4 mg/d sublingual [s.l.] (maximal 1,6 mg/d)

-lipophiler als Morphin → Anwendung auch als Pflaster (2x/W.)

0,8 mg s.l. Tabl. enstpricht 1 Pflaster a´35 µg

-Bioverfügbarkeit ca. 50% (i.v. 0,4 mg = 0,8 mg p.o.)

-sehr lange HWZ (2-3x länger als Morphin), weniger Atemdepression

- geeignet bei Niereninsuffizienz
- dissoziiert sehr langsam vom Rezeptor
  Intoxikation daher schwer mit Naloxon antagonisierbar

Weiteres Problem:

Gabe eines Voll-Agonisten nach unzureichender Wirkung des Partial-Agonisten Buprenorphin zeigt nicht die erwünschte stärkere Wirkung, da der Partial-Agonist den Rezeptor besetzt!

Fortsetzung: andere starke Opioide (BtMVV, WHO-3)

Pethidin (Dolantin): starkes Opioid, aber schwächer als Morphin (ca. 1/10),
- deutlich weniger spasmogen als Morphin
- bessere orale Bioverfügbarkeit als Morphin,
- etwas längere HWZ als Morphin

cave: konvulsiver Metabolit Norpethidin, kumuliert bei Langzeitgabe!!!
daher NICHT zur Langzeitgabe geeignet!!

NW: weniger Miosis und weniger Atemdepress. bei Neugebor. als Morphin,
stärkere Sedierung als Morphin, Kreislauf↓ (Schock, refl. Tachykardie)

Indikation: sehr starke Schmerzen (Herzinfarkt, akutes Glaukom, post-OP)

Fentanyl (Durogesic): 100x potenter als M., sehr lipophil

Pflaster (TTS=transdermales therapeut. System): bei chron. Tumorschmerz,
parenteral: kurze HWZ+Wirkdauer 30 min (Umverteil.); bei Nachinj.: Kumulation!
Über Mundschleimh. (Actiq) oder Nasenspray (PecFent) bei Durchbruchschmerzen;
bei Durchbruchschmerz kein Pflaster (wegen sehr langsamen Wirkeintritt!)!

NW: starke Atemdepress. →Beatmungsbereitschaft!, Muskelrigid., Puls + RR↓

Indikation: stärkste Schmerzen (Tumorschmerzen)
+ Midazolam zur Analgosedierung (+Beatmung!)

Sufentanil bzw **Remifentanil**: 1000x bzw. 3000x potenter als Morphin, sehr kurze HWZ; nur zur Infusion (Anästhesiologie): Analgosedierung, bei Narkosen, Lumbalanästhesie; Epidural-Analgesie bei Geburt

Voll-Agonisten Fortsetzung (andere starke Opioide, WHO-3)

Levomethadon (l-Methadon, L-Polamidon®) (BtMVV)

analgetische Potenz 4x höher als Morphin

orale Bioverfügbarkeit besser als Morphin

geringeres Suchtrisiko (daher zur Substitutions-Behandl. Opioidabhänger)

(langsamere Toleranz +Abhängigkeit, milde + verzögerte Entzugssymptomatik)

NW: u.a. Sedierung, Bradykardie, trockener Mund

sehr lange HWZ : 55h (Kumulationsgefahr); t/2 aber individuell variabel

Intoxik. bei zu hoher Dosis oder zu kurzem Dosierungs-Intervall

Schwache Opioide (nur partielle Agonisten):

Morphinderivate (unterliegen nicht der BtMVV, WHO-Stufe 2)

a) Codein (Methyl-Morphin): (= schwaches Opioid)

- Prodrug: Metabolisierung zu Morphin (ca. 10%)
  Genet. Polymorphismus: fehlende/starke analget. Wirkung
- antitussiv (z.T. unabhängig von µ-Opioid-Rez.)

CYP2D6

Codein (Dihydrocodein)

Morphin (Dihydromorphin)

b) Dihydrocodein (Paracodin): schwaches Opioid (etwas stärker als Codein);

wirksam = Dihydromorphin

Tramadol (Tramal) = schwaches Opioid
(nicht BtMVV, nur verschreibungspflichtig; WHO 2)

- deutlich schwächer als M. (1/10) [nicht ausreich. bei schwersten Schm.]
- weniger atemdepressiv
- geringes (bis fehlendes) Abhängigkeitspotential (nicht BtmVV)
- analgetisch auch über NA+5-HT Aufnahme-Hemmung (wie Antidepress.)
- längere HWZ als Morphin

Razemat: 2 Enantiomere + Metabolite

-µ-Agonist: v.a. (+)Enantiomer und Metabolit O-Desmethyl-(+)Tramadol
-Hemm. der Aufnahme von NA (- Enatiom.) bzw. **5-HT** (+Enantiom.)

NW: **Erbrechen** (10%; auch wg. 5-HT-Aufnahmehemmung)
sonstige NW deutlich geringer als M. (kaum Atemdepress., Obstip.)

Tilidin + Naloxon (fixe Kombination: Retard-Kaps.50/4,100/8, 150/12, 200/16)
(Valoron-N) = schwaches Opioid = WHO 2
(Kapseln: nur verschreibungspflichtig; Tropfen aber BtMVV)

Nur oral (Retard-Kaps., Tropf.): Tilidin = Prodrug (in Leber Metabolisier. zu aktivem Nortilidin); **Naloxon** verhindert eine parenterale Injektion und es verhindert Obstipation; oral wirkt Naloxon nicht als Antagonist, da es bei erster Leberpassage inaktiviert und somit praktisch unwirksam wird.

Opioidrezeptor-Antagonisten: nicht zur Analgesie!

Naloxon (Narcanti): - parenteral: bei Opioid-Intoxikation
- oral in Normaldosis systemisch nicht wirksam, da bei erster Leber-passage (first-pass Metabolism.) nahezu 100% Abbau (unwirksam)
  = nutzbar als Zusatz zur oralen Gabe anderer Opiode, um z.B. Obstipation oder Missbrauch zu verringern/verhindern

(z.B. in Targin® Tbl. [Oxycodon +N.], Valoron-N® Tr. [Tilidin + N.])
- kurze Wirkdauer (ca. 30 min; HWZ ca. 1 h):
  ist bei Gabe als Antidot bei Opioid-Intoxikation zu beachten!
- löst bei Opioid-Abhängigen sofortiges Entzugssyndrom aus!

Naltrexon (Nimexin): - oral appliziert; gute Resorption + Bioverfügbarkeit
- lange HWZ (Wirkdauer ca. 24 h);

Indikation: zur Suchtbehandlung (z.B. Alkohol)

Methylnaltrexon (Relistor; Pen) s.c. geg. Opioid-induzierte Obstipation
  (geladen = quartärer Stickstoff, daher nicht ZNS-gängig, wird zu ~50% biliär sezerniert)

Naloxegol (Moventig) oral; = pegyliertes Naloxon gegen Opioid-induzierte Obstipation; Pegylierung reduziert ZNS-Gängigkeit und macht es zu einem Substrat des P-Glykoprotein-Transporters (BBB des ZNS): dringt praktisch nicht ins zentrale Nervensystem (ZNS) ein und beeinflusst nicht die analgetische Wirkung von Opioiden (NW = auf Placebo-Niveau).

Obstipation: Allgemeinmaßnahmen:

Ballaststoffreiche Kost (Vollkornbrot etc.) + viel trinken.

Körperliche Bewegung + Beachtung des Defekationsreizes

Laxantien:

1. Ballststoffe: Füll- und Quellmittel (Leinsamen, Flohsamenschale)
2. Osmotisch wirksame Laxantien: Lactulose, Macrogol (=PEG; $C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$)
3. Salinische L.:Magnesiumsulfat (Bittersalz); KI: Niereninsuff.,
4. Stimulatorisch wirkende L.: Bisacodyl (Dulcolax [Tropf., Suppos.])

$$\left(\begin{array}{cc} H & H \\ | & | \\ -C- & C- \\ | & | \\ H & H \end{array}\right)_n$$

Lokale, rektale Entleerungshilfe: Glyzerin- od. Paraffin-Suppositorien

Bei Opioid-induzierter Obstipation: Methylnaltrexon, Naloxegol

Substanz	Applikation	Dosierung
Naloxegol (Moventig® 12,5 mg/25 mg)	– oral – mind. 30 Minuten vor der ersten oder zwei Stunden nach der ersten Mahlzeit am Tag – kann zermörsert und in 120 ml Wasser suspendiert werden, Applikation per Sonde möglich	– in der Regel: 25 mg einmal täglich – bei mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz: 12,5 mg als Anfangsdosis – bei Einnahme moderater CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Diltiazem, Verapamil): 12,5 mg als Anfangsdosis
Methylnaltrexon (Relistor® 12 mg/0,6 ml Injektionslösung)	– subkutan – kann ohne Rücksicht auf Nahrungsmittel injiziert werden	– in der Regel: 12 mg (0,6 ml Lösung) je nach Bedarf, mind. vier Dosen wöchentlich bis zu einmal täglich (= sieben Dosen wöchentlich) – Palliativbehandlung: 8 mg (0,4 ml Lösung) bei einem Körpergewicht von 38 bis 61 kg oder 12 mg (0,6 ml Lösung) bei einem Körpergewicht von 62 bis 114 kg, eine Einzeldosis jeden zweiten Tag (längere Intervalle möglich) – Dosisanpassung bei schwerer Niereninsuffizienz

Prinzipien der Schmerztherapie:

1) Opioide sind nicht bei allen Schmerzarten gut wirksam/geeignet:

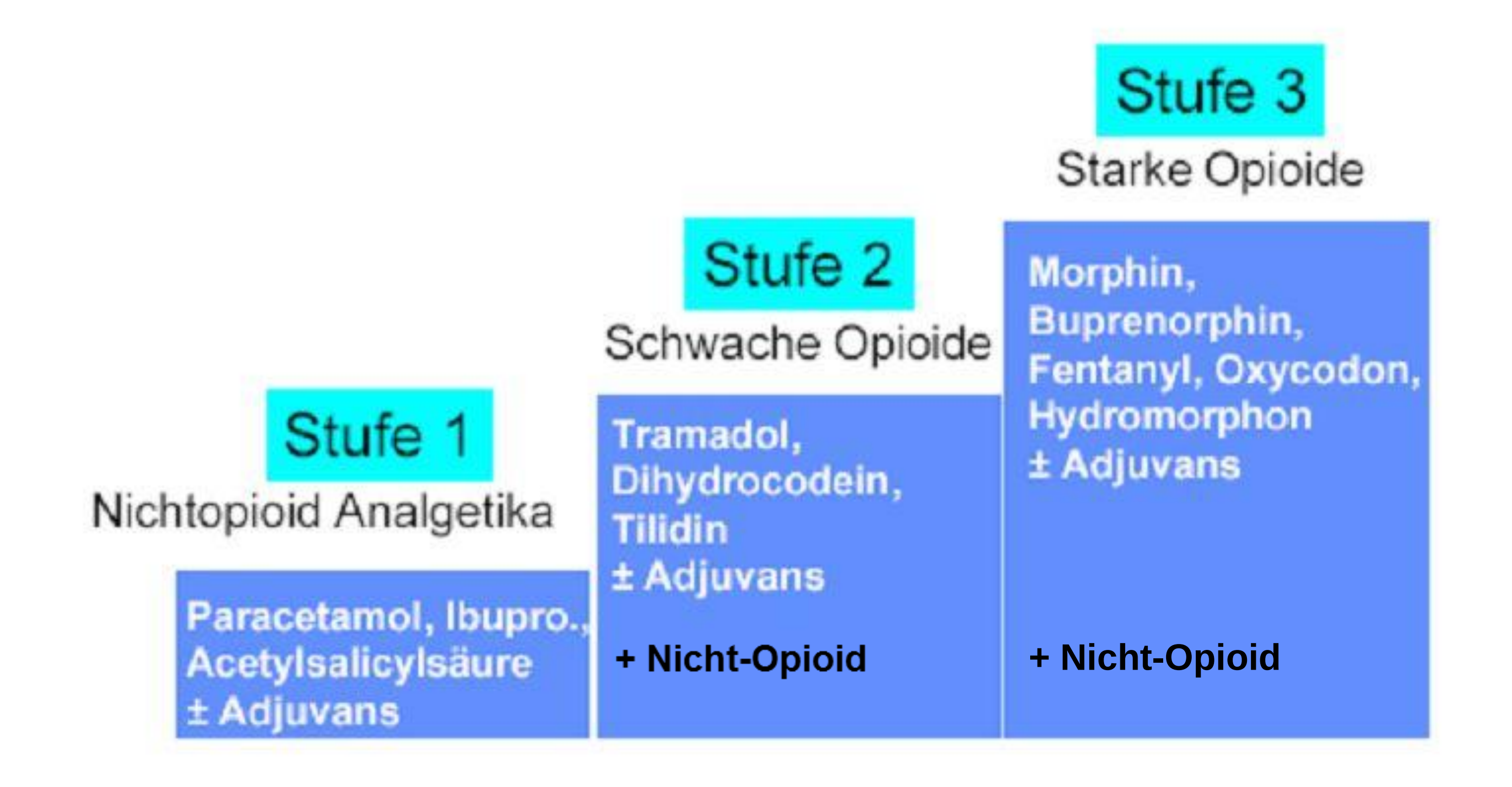
Gut: dumpfe (kontinuierliche) Schmerzen
- posttraumatisch, postoperativ [parenteral: evtl. epidural, intrathekal])
- Tumorschmerzen, u.U. auch sehr starke, nicht-maligne chron. Schmerzen
- Herzinfarkt: Mittel der Wahl = Morphin!

weniger gut/nicht: Knochenmetastasen/Muskelverspannungen

2) Behandlung chronischer Schmerzen bei **Tumorpatienten**

- Analgetika-Gabe nach Stufenplan der WHO (s.u.) — by the ladder (WHO-Stufenpl.)
- nach Schmerzintenstät, bevorzugt nicht parenteral — by the mouth
- Schmerz nimmt mit Tumorleiden zu + Toleranzentwickl. (daher Dosis anpassen!)
- gleichbleib. analget. Wirk. anstreben (nach Zeitschema) — by the clock
  (Dosierungsintervalle, Pflaster, Pumpe rückenmarksnah)
- Abhängigkeit/Euphorie: bei Todgeweihten kein Hindernisgrund für Verabreichung
- keine Zurückhaltung wegen Sonderrezept für Opioid-Verordnung (BtMVV)
- Ko-Analgetika (z.B. Antidepressiva) bzw. Adjuvantien auf allen Stufen einsetzbar!

WHO Stufenplan: 1. Stufe: Nicht-Opioide (z.B. Paracetamol)
2. Stufe: 1.+ schwache Opioide (z.B. Tramadol)
3. Stufe: 1.+ starke Opioide (z.B. Morphin)



Morphin (und starke Opioide)

Absolute Kontraindikationen

Hirnödem Schädelhirntrauma Delirium tremens	Intrakranieller Druckanstieg
Asthma bronchiale	Bronchospasmus
Ateminsuffizienz	Zentrale Atemdepression
Akute Pankreatitis	Sekretstau
Colitis ulcerosa	Perforationsgefahr

Relative Kontraindikationen

Gallengangskolik	Spasmogene Wirkung
Postcholezystektomiesyndrom	Spasmogene Wirkung
Hypovolämie	Krisenhafter Blutdruckabfall
Antihypertensive Therapie	Verstärkte Blutdrucksenkung
Cor pulmonale	Atemdepression
Leberzirrhose	Wirkungssteigerung durch verminderten Abbau
Myxödem Morbus Addison	erhöhte Empfindlichkeit

Substanzen und Handelsnamen

	Freiname	analg. Potenz	Handelsname	BtMVV*
Agonisten	Morphin	1	MST, Capros	+
	Levomethadon	≈3	L-Polamidon	+
	Fentanyl	≈100	Actiq, Durogesic	+
	Pethidin	≈0,1	Dolantin	+
	Tramadol	<0,1	Tramal	-
Partial-Agonist	Buprenorphin	≈30	Temgesic	+
Antagonisten	Naloxon	0	Narcanti	-
	Naltrexon	0	Nemexin	-

*BtMVV = Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

Schmerztherapie - Adjuvantien

1) Antidepressiva (Clomipramin, Amitriptylin, Doxepin)
bei neuropathischen Schmerzen

2) Antikonvulsiva (Carbamazepin, Clonazepam, Gabapentin, Pregabalin)
bei neuropathischen Schmerzen

3) Nichtsteroidale Antiphlogistika = NSAIDs (Diclofenac, Ibuprofen)
bei Knochenmetastasen, entzündl. Gewebsreaktionen

4) Bisphosphonate (Risedronat, Zoledronat)
bei Knochenmetastasen, zur Senkung des Analgetika-Bedarfs

5) Glucocorticoide (Prednisolon, Dexamethason)
bei Hirndruck, Nervenkompress., entzündl. Weichteilbeteiligung

Koanalgetika

Koliken/viszerale Schmerzen
- Buthylscopolamin 10-20mg i.v.; max 100mg/d
- Metamizol 1g i.v. bis zu 5g/d

neuropathische Schmerzen
- Gabapentin langsam steigern: 1x 300mg, dann 2x, dann 3x, bis zu 3x 1200mg/d p.o.
- Pregabalin initial 2x 75mg/d p.o.; steigern bis max. 2x 300mg
- Amitriptylin initial 25mg 0-0-1; steigern bis 75-100mg/d

Knochenschmerzen
- Pamidronat 90mg über 4h i.v.
- Calcitonin 1-2x 100IE s.c.

Muskelkrämpfe
- Baclofen 3x 5mg/d, bis 3x 20mg/d
- Diazepam 2,5-5mg i.v./s.c./i.m.

Sonstige Arzneimittel gegen bestimmte Schmerzarten

Neurotrope Spasmolytika (Parasympatholytika)
Pharmakotherapie der Migräne
Pharmakotherapie der Gicht

Neurotrope Spasmolytika (Parasympatholytika)

Wirkmechanismus: Kompetitive Blockade von Muskarinrezeptoren
Wirken an cholinerg innervierten, glattmuskulären Organen (nicht an Blutgefäßen)
Indikation:
Spasmen ("Koliken") im Magen-Darm-Kanal, der Gallengänge und der Harnwege.
Gallen- und Nierensteinkoliken; Spasmen bei Endoskopien
Wesentliche Substanz:

Butylscopolamin (Buscopan) (=geladenes Molekül, daher nicht ZNS-gängig!)
Peroral (10 mg/Dragee), rektal (10 mg/Supp.); parenteral (i.v., i.m., s.c.) 20 mg/Amp
Akut parenteral 1-2x 20 mg; Maximaldosis 100 mg/d
Wegen der Ladung relativ schlechte Resorption bei oraler oder rektaler Gabe!
NW (=anticholinerge NW): Blutdruckabfall, Schwindel bei Injektion, Miktionsstör., Harnverhalt, Pupillenerweiterung (Akkomodationsstör.).
KI: Engwinklelglaukom, Tachykardie, Tachyarrhythmie, GIT-Stenosen, Myasthenia gravis

Pharmakotherapie der Migräne

Migräne ist die häufigste neurologische Erkrankung in Deutschland. Die Kopfschmerzerkrankung betrifft 10 bis 25 % der Frauen und 8 bis 10 % der Männer.

Therapie:

- NSAIDs (leichter Migräneanfall):
  ASS, Ibuprofen, Diclophenac, Paracetamol (auch bei Schwangeren)
- 5-$HT_{1B/D}$-Rezeptor-Agonisten (Triptane): z.B. Sumatriptan (Imigran, oral, rektal,nasal, s.c.), Eletriptan (Relpax) und Rizapriptan (Maxalt) sollen wirksamste sein; viele Generika
  beim akuten Anfall; wirken schnell + kurz (oft wiederholte Anwendung nötig); keine prophylaktische Gabe!
  Mechanismus: Hemmen perivaskuläre aseptische Entzündung (Dura-Arterien);
    Vasokonstriktion
    NW: passagerer RR-Anstieg, koronare Ischämie (daher nicht bei A. pectoris)
    KI: KHK, früherer Myokardinfarkt, TIA, pAVK; Schwangerschaft
- Antiemetika z.B. Metoclopramid

Prophylaxe:

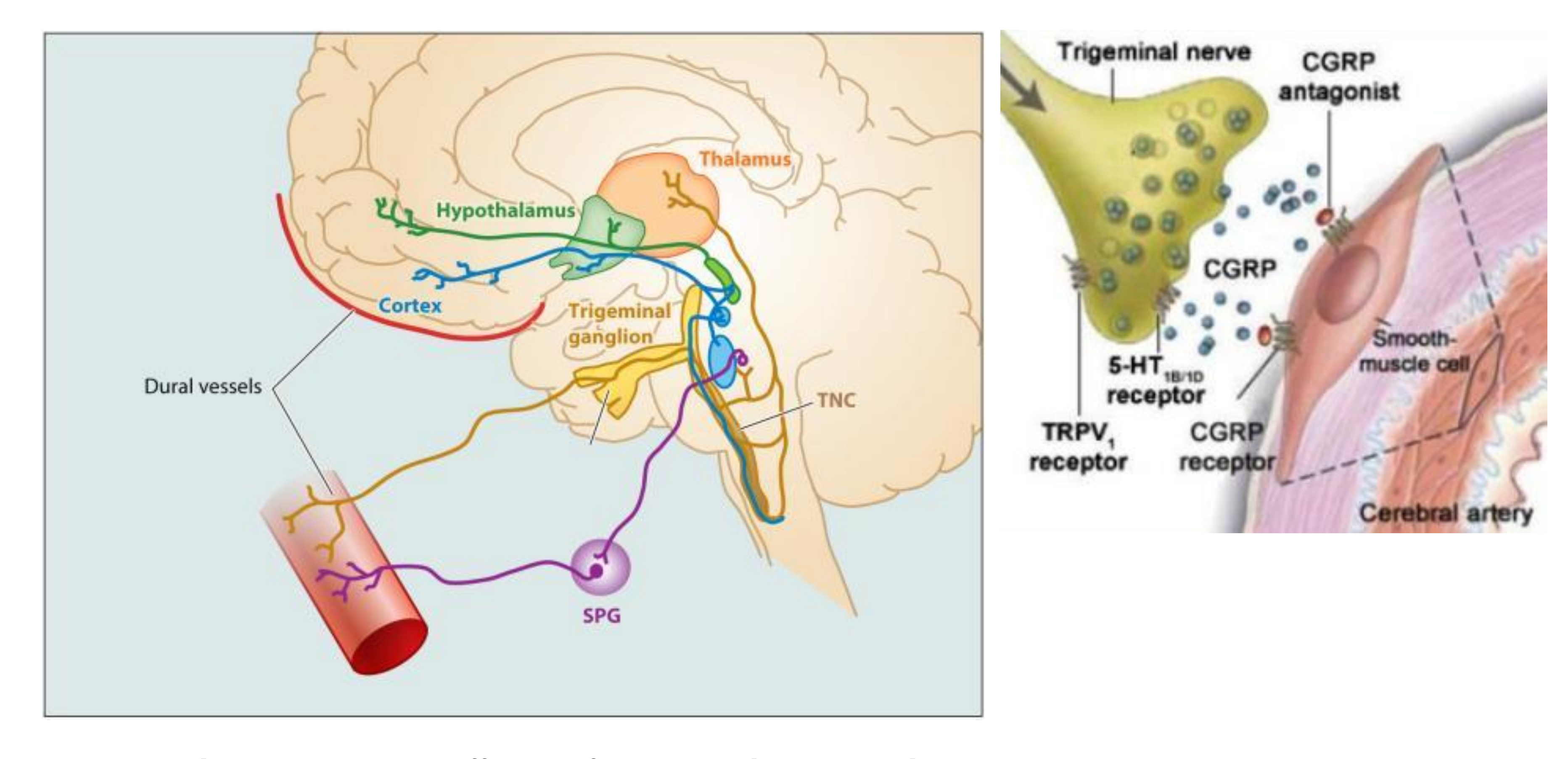
Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Valproinsäure, Amitriptylin, Onabotulinumtoxin A

Nicht-medikamentös: Regelmäßig Ausdauersport, Yoga, Stressmanagement.

Neu : Antikörper gegen CGRP (Calcitonin gene-related peptide) oder dessen Rezeptor

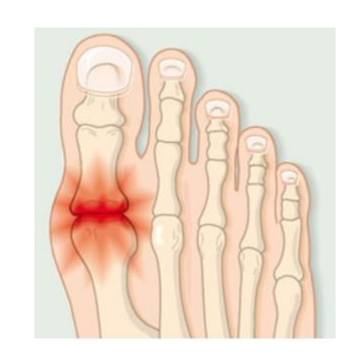
CGRP = vasodilatierendes Peptid, das bei Migräneanfall ausgeschüttet wird; Serotonin bewirkt in den Gefäßen der Dura mater die Sekretion von NO und CGRP

Monoklon. AK geg. Peptid: Galzanezumab; AK geg Rezeptor: **Erenumab** (Aimovig®)



Trigeminovascular system. Primary afferents of neurons in the trigeminal ganglion extend from the meningeal vasculature to central terminals in the TNC (brown). Second-order neurons of the TNC, in turn, project to the posterior thalamus. The SPG (purple) also provides reflex parasympathetic innervation to meningeal vessels. Abbreviations: SPG, sphenopalatine ganglion; TNC, trigeminal nucleus caudalis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015; 55: 533

Pharmakotherapie der Gicht



Gicht = Stör. des Harnsäuremetabolismus (mit Hyperurikämie, Harnsäureablagerungen (Arthritis urica, Tophi, Gichtnephropathie);
Primäre Hyperurikämie: genet. Störung der tubulären Harnsäuresekretion; manifestiert sich bei purinreicher Kost.
Sekundäre Hyperurikämie:
-vermehrte Harnsäure-Bildung (z,B. bei Zellzerfall [Tumorlyse-Syndrom])
-verminderte renale Ausscheidung (Pharmaka, Nierenerkrankungen)
Uratkristalle→Aktivierung von Makrophagen + Granulozyten →IL1ß-Freisetzung→Synovitis (meist Grundgelenk großer Zehen „Podagra“)
Pharmakotherapie (neben purinarmer Diät):

1) Akuter Gichtanfall:
   Colchicin (1-3x 0,5 mg/d) [oft gastrointestinale Beschwerden],
   KI: Lebererkrankung, Schwangerschaft, Stillzeit.
   NSAID (z.B. Ibuprofen) oder Coxibe (z.B. Etoricoxib)
   Adjuvant (entzündungshemmend): Prednisolon
2) Langzeit-Therapie:
   a) Urikostatika (Hemmung der Xanthinoxidase): z.B. Allopurinol (Mittel der Wahl!)
      aktiver Metabolit = Oxipurinol; NW: Niere, Leber, Blutbild, Haut (SJS)
   b) Urikosurika (Steigerung der renalen Harnsäure-Exkretion):
      Probenecid oder Benzbromaron
   Rasburicase (Fasturtec) eine Uraturikase (Oxidation v. Harnsäure zu Allantoin=gut wasserlöslich), nur i.v. beim Tumorlyse-Syndrom